

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/01239A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K38/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 25, no. 1, WASHINGTON US, pages 87-90, LEFRANCIER P. ET AL 'Apyrogenic, Adjuvant-Active N-Acetylmuramyl-dipeptides' see the whole document ---	1-13
A	FR,A,2 692 148 (VACSYN FRANCE) 17 December 1993 see the whole document ---	1-13 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *'E' earlier document but published on or after the international filing date
- *'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 1996

Date of mailing of the international search report

24.01.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/01239

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	INT. J. IMMUNOTHER. (1993), 9(3), 143-50 , 1993 MASIHI, K. N. ET AL 'Effect of the synthetic immunomodulator adamantylamide dipeptide on replication of human immunodeficiency virus alone and in combination with azidothymidine' see the whole document ---	1-13
A	AIDS RES. HUM. RETROVIRUSES (1990), 6(10), 1157-61, 1990 LAZDINS, JANIS K. ET AL 'The lipophilic muramyl peptide MTP-PE is a potent inhibitor of HIV replication in macrophages' cited in the application see the whole document ---	1-13
A	CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY, vol. 90, 1992 pages 188-193, SCHRECK R. ET AL. 'Selection of a muramyl peptide based on its lack of activation of nuclear factor-kappaB as a potential adjuvant for AIDS vaccines' see the whole document ---	1-13
A	AIDS RES. HUM. RETROVIRUSES (1990), 6(3), 393-9 , 1990 MASIHI, K. NOEL ET AL 'Muramyl dipeptide inhibits replication of human immunodeficiency virus in vitro' cited in the application see the whole document -----	1-13

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/01239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2692148	17-12-93	NONE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets⁶ : A61K 38/14		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/09837 (43) Date de publication internationale: 4 avril 1996 (04.04.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01239 (22) Date de dépôt international: 26 septembre 1995 (26.09.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/11460 26 septembre 1994 (26.09.94) FR		(81) Etats désignés: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): VACSYN S.A. [FR/FR]; Les Chevrons, 33, boulevard du Général-Martial-Valin, F-75015 Paris (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): BAHR, Georges [FR/FR]; Minerve 1, 14, rue Paul-Lafargue, F-92800 Puteaux (FR). (74) Mandataires: PLASSERAUD, Yves etc.; Ernest Gutmann Yves Plasseraud S.A., 3, rue Chauveau-Lagarde, F-75008 Paris (FR).			

(54) Title: MURAMYL PEPTIDE COMPOSITIONS FOR INHIBITING HIV REPLICATION

(54) Titre: COMPOSITIONS DE MURAMYLPEPTIDES INHIBANT LA REPLICATION DU VIH

(57) Abstract

The use of non-toxic muramyl peptides, particularly Murabutide and Murametide, to prepare drugs for inhibiting HIV replication in humans is disclosed. Said muramyl peptides are capable of up to 100 % inhibition of retroviral replication in primary host monocyte cultures.

(57) Abrégé

L'invention concerne l'utilisation de muramylpeptides non toxiques, notamment le Murabutide et le Muramétide, pour la constitution de médicaments inhibant la réplication de VIH chez l'homme. Ces muramylpeptides sont aptes à inhiber jusqu'à 100% la réplication de rétrovirus dans des cultures primaires de monocytes de l'hôte.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

COMPOSITIONS DE MURAMYLPEPTIDES INHIBANT LA REPLICATION DU VIH

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est une maladie dévastatrice causée par une infection par le rétrovirus VIH. Beaucoup d'efforts ont été consacrés à trouver des médicaments capables d'inhiber la réPLICATION du virus. Mais peu de succès significatifs ont été obtenus jusqu'à ce jour. Bien que le VIH puisse infecter beaucoup de cellules différentes, la maladie est majoritairement causée par la destruction et/ou le dysfonctionnement d'une sous-population de lymphocytes appelés cellules T auxiliaires. On attribue depuis peu la persistance de l'infection par le virus à sa capacité à infecter une autre population importante de cellules, la lignée monocyte/macrophage, qui servirait de réservoir pour un relargage continu du virus. Le rôle important joué par cette lignée par VIH dans la persistance et la progression de la maladie a été expliquée par 1) l'isolement de variants monocytotropes du VIH des leucocytes du sang circulant et des macrophages tissulaires des sujets infectés à tous les stades de l'infection (J. Virology, ; Vol. 65, pages 356-363, 1991) et 2) la corrélation directe entre une absence de dysfonctionnement de l'immunité systémique chez l'hôte infecté et une absence de réPLICATION virale dans la lignée monocyte/macrophage (J. infectious diseases, Vol. 168, pages 1140-1147, 1993). De plus, l'inhibition d'une infection produisant du virus dans les monocytes semble être liée dans une grande mesure à l'inhibition de la prolifération monocytaire, suggérant que la réPLICATION du virus dépend d'une étape préalable obligatoire de prolifération de la

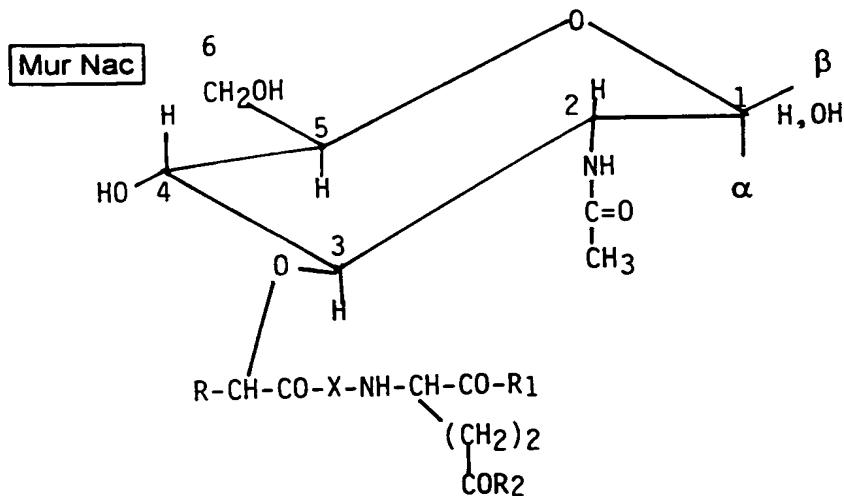
cellule monocytaire haute. Ainsi, la prolifération de cette population serait-elle un passage obligé pour la manifestation du caractère infectieux du VIH. Ainsi l'hypothèse a-t-elle été formulée que des substances capables d'inhiber la réplication monocytaire pourraient aussi inhiber la réplication de VIH (J. Clinical Investigation, Vol. 89, pages 1154-1160, 1992).

Les muramylpeptides sont des copies synthétiques de la paroi bactérienne et ont été trouvés capables de très nombreuses activités immunopharmacologiques sur la lignée monocyte/macrophage (Federation proceedings, Vol. 45, pages 2541-2544, 1986). De plus, la molécule initiale, la N-acétyl-muramyl-L-alanyl-D-Isoglutamine (Nac-Mur-L-Ala-DisoGln) encore appelée Muramyl dipeptide ou MDP, a été décrite capable d'inhiber la prolifération des macrophages de cobayes (Cellular Immunology, Vol. 89, pages 427-438, 1984). Dans une autre étude utilisant des lignées cellulaires établies de lymphocytes ou de cellules de type monocytaire, le MDP a été trouvé doué de la capacité d'inhiber partiellement la réplication de HIV, lorsqu'il est utilisé *in vitro* à des doses très élevées 1000 µg/ml (AIDS Research and Human Retroviruses, Vol. 6, pages 393/394, 1990). Cependant outre que l'utilisation du MDP en clinique humaine est difficilement envisageable à cause des effets secondaires qu'il induit, les effets observés, même à ces doses élevées dans le système expérimental utilisé, ne préjugeraient d'aucune efficacité thérapeutique vis-à-vis de l'infection par le VIH. Lazdins et al (AIDS Research and Human Retroviruses, Vol. 6, pages 1157-1161, 1990), ont montré *in vitro* des propriétés similaires d'inhibition de la réplication du VIH pour un muramylpeptide ayant un meilleur index thérapeutique que le MDP : le MTP-PE. Cette molécule sous forme

libre a été ajoutée de façon répétitive avant et après l'infection par VIH à des cultures de macrophages issus de monocytes humains mis en culture. Mais elle n'a pu, dans ces conditions, induire qu'une réduction partielle de la réplication virale. Il faut souligner que, le MTP-PE n'a été capable, ni à l'état libre, ni incorporé dans des liposomes, de provoquer une suppression totale de la réplication virale. En outre son activité ne peut s'exercer que si ce composé est présent le jour de l'infection de la culture cellulaire par le virus. Si le composé est ajouté un jour avant ou 4 jours après la culture, son activité est minimum.

Ces résultats ne rendent que plus étonnantes ceux qui ont été obtenus avec une autre catégorie de muramylpeptides, qui se sont avérés permettre une inhibition complète de la prolifération de VIH, notamment dans des cultures primaires de monocytes, et ce à des doses beaucoup plus faibles. Leur toxicité moindre s'ajoutant à ces effets favorables, les rend donc aptes à la constitution de médicaments aptes à prévenir ou traiter des SIDA et/ou des syndromes qui s'y rapportent.

L'invention est plus particulièrement relative à l'utilisation pour la constitution de médicaments inhibant la réplication de rétrovirus de l'immunodéficience acquise chez l'homme ou ceux de mammifères qu'ils sont susceptibles d'infecter, d'un muramylpeptide de formule :



dans laquelle le groupe R est un hydrogène ou un groupe méthyle ; X est un résidu L-alanyle, L-thréonyle ou L-lysyle, et R1 est un groupe hydroxyle, amino, $O(CH_2)_x H$ avec $x = 1, 2, 3$ ou 4 , R2 est, indépendamment de R1, un groupe hydroxyle, amino, $O(CH_2)_x H$ avec $x = 1, 2, 3$ ou 4 , ou un groupe $OCH_2-CHOCO(CH_2) 14CH_3$

$CH_2OCO(CH_2) 14CH_3$

étant entendu que, lorsque X est un résidu L-alanyle, l'un au moins de ces deux groupes R1 et R2 est toujours un groupe $O(CH_2)_x H$ tel que précédemment défini, et que R2 ne peut pas être :

un groupe $OCH_2-CHOCO(CH_2) 14CH_3$

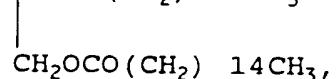
$CH_2OCO(CH_2) 14CH_3$

Une sous-catégorie de muramylpeptides préférés pour la production des médicaments sus-indiqués est constituée par des muramylpeptides hydrophiles répondant à la formule générale sus-indiquée dans laquelle le groupe R est un hydrogène ou un groupe méthyle ; X est un résidu L-alanyle ou L-thréonyle, et R1 et R2 sont indépendamment l'un de l'autre, des groupes hydroxyle, amino, $O(CH_2)_x H$ avec $x = 1, 2, 3$

ou 4, étant entendu que, lorsque X est un résidu L-alanyl, l'un au moins de ces deux groupes R1 et R2 est toujours un groupe O(CH₂)_x H tel que précédemment défini.

Des composés préférés pour l'utilisation selon l'invention sont le Murabutide (Nac-Mur-L-Ala-DGln O_nC₄H₉) et le Muramétide (Nac-Mur-L-Ala-DGln OMe). Ces molécules présentent un excellent profil d'activités chez l'homme ; elles sont dénuées d'effets secondaires et ont démontré leur très bonne tolérance, lors d'essais cliniques effectués chez des volontaires sains et des sujets cancéreux.

Une autre sous-catégorie préférée est celle répondant à la formule générale sus-indiquée et dans laquelle R2 est un groupe OCH₂-CHOCO(CH₂) 14CH₃



par exemple l'un des deux composés suivants :

- Nac-Mur-L-Lys D-iso-Gln-glycerol, sn dipalmitoyl, et
- Nac-Mur-L-Thr-D-isoGln-glycerol, sn dipalmitoyl.

Il est à cet égard remarquable que les susdits muramylpeptides soient capables, à des concentrations relativement faibles, d'exercer une inhibition complète, jusqu'à 100 %, de la prolifération du VIH, dans des cultures primaires de monocytes, et ce plus particulièrement dans les protocoles expérimentaux auxquels il sera fait référence ci-après.

Il est particulièrement intéressant de remarquer que la manifestation de l'effet inhibiteur de ces muramylpeptides à l'égard de la réplication rétrovirale, n'est pas liée à une simultanéité d'infection des monocytes et de traitement de ces dernières avec ces muramylpeptides.

Des caractéristiques supplémentaires de l'invention apparaîtront encore au cours de la

Des caractéristiques supplémentaires de l'invention apparaîtront encore au cours de la description qui suit, des effets biologiques exercés par deux muramylpeptides préférés à l'encontre de la réplication du VIH dans des cultures primaires de monocytes humains prélevés sur des volontaires sains.

Dans l'exemple 1, le Murabutide et le Muramétide ont démontré leur capacité d'inhiber la prolifération de macrophages en culture. Pour cela, des monocytes prélevés chez un donneur sont mis en culture pendant 5 jours soit a) sans stimulation (afin d'évaluer leur niveau de prolifération spontanée) soit b) en présence d'interleukine 3 recombinante humaine (rh IL-3) soit c) en présence et de rh IL-3 et de rh GM-CSF "granulocyte-macrophage colony stimulating factor" recombinant humain. Ces deux traitements permettent d'obtenir un haut niveau de prolifération. Les composés de l'invention sont ajoutés au milieu de culture un jour avant l'addition de thymidine tritiée (^3H -thymidine). Les cellules en voie de division incorporent cette thymidine. Les cellules (qui se sont différenciées en macrophages pendant la durée de la culture) sont recueillies et lavées, et on évalue le niveau de prolifération en mesurant dans un compteur beta, la quantité de ^3H incorporée suivant des méthodes classiques telles que décrites dans Blood, Vol. 76, pages 1490-1493, 1990. Les résultats sont présentés dans le tableau 1 et montrent que les deux dérivés sont capables, même à la dose de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, d'inhiber la prolifération des macrophages stimulées par l'IL-3 ou la combinaison IL-3/GM-CSF. L'effet d'inhibition de la prolifération spontanée a été observé avec 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Murabutide et 10 ou 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Muramétide.

L'exemple 2 démontre l'effet du Murabutide et du Muramétide sur le niveau de réplication du VIH dans

des cultures primaires de monocytes humains prélevés sur des volontaires sains. Des cultures monocytaires ont été infectées au jour 0 par une source VIH (HTLV III Ba-L) qui présente un tropisme pour les monocytes. Certaines cultures furent traitées par différentes concentrations des composés soit 1 jour avant, soit le même jour, soit 1 jour après l'inoculation par le VIH. La réPLICATION du virus a été évaluée au jour 7 par la mesure de la quantité de protéine virale P24 dans les surnageants comme décrite dans Blood, Vol.76, page 1490-1493, 1990. Les résultats présentés dans le tableau 2 montrent clairement que le traitement par le Murabutide à une concentration de 10 à 50 µg/ml inhibe complètement la réPLICATION virale que le traitement ait été pratiqué au jour -1, au jour 0 ou au jour +1 par rapport à l'infection. De façon similaire, le traitement par le Muramétide a permis d'observer une suppression hautement significative de la réPLICATION virale et cet effet est de 100 % à la dose de 50 µg/ml quelque soit ici aussi le montant du traitement.

Ces résultats sont les premiers décrits ayant permis d'obtenir une inhibition complète par un muramylpeptide de la réPLICATION de VIH dans des monocytes humains. Il faut souligner que l'inhibition s'obtient quand le composé est ajouté à la culture une seule fois et même après l'infection par VIH.

Les données précédentes montrent que les muramylpeptides de l'invention peuvent être appliquées à la constitution de médicaments applicables à la prévention ou le traitement du SIDA, ou des syndromes qui lui sont associés, par exemple le sarcome de Kaposi.

L'invention est également applicable à la constitution de médicaments dans lesquels les muramylpeptides sont utilisés en association avec

d'autres agents thérapeutiques utilisés pour prévenir ou inhiber la prolifération et la diffusion du VIH chez l'homme. Parmi ces agents on peut citer les interférons α , β , γ et le GM-CSF.

Les molécules de l'invention peuvent être utilisées en clinique humaine soit à titre préventif chez des sujets à risques, soit à titre curatif chez des individus séropositifs avant l'apparition de signes cliniques ou des patients ayant développé des manifestations de SIDA. Les doses thérapeutiques du muramylpeptide (par exemple Murabutide ou Muramétide) à administrer soit seul, soit en association avec des traitements antiviraux, particulièrement des cytokines, se situent entre 1 μ g et 500 μ g/Kg/jour. L'administration peut être donnée par voie systémique, par injection sous-cutanée ou intraveineuse ou par perfusion. Le traitement peut consister en administrations journalières ou à quelques jours d'intervalle et se prolonger de une semaine à plusieurs mois suivant l'effet observé.

Dans le cas d'individus séropositifs ou malades, le traitement doit être prolongé jusqu'à absence de détection d'antigène ou de gènes viraux respectivement dans le sérum ou les cellules de l'individu infecté. Dans le cas d'individus à risque, le traitement préventif doit être appliqué pendant la période où il existe un risque d'infection.

Les molécules de l'invention ainsi que les autres molécules de la famille des muramylpeptides peuvent aussi être utilisées comme réactifs de laboratoire afin de permettre l'évaluation en tant qu'agents anti-VIH d'autres drogues présumées douées d'activité antivirale. Ainsi des doses suboptimales de muramylpeptides pourraient être utilisées en association avec un autre agent pour déceler une activité potentielle de ce dernier.

Ce type de réactif pourrait être utilisé dans des systèmes d'expérimentation *in vitro* mettant en oeuvre des cultures de monocytes/macrophages telles que décrites dans ce brevet ou des méthodes d'évaluation *in vivo* incluant l'utilisation de souris SCID.

TABLE 1

Inhibition de la prolifération de cultures primaires de macrophages par le Murabutide ou le Muramétide

Molécules testées (μ g/ml)	Milieu	Prolifération des macrophages après stimulation			rh IL-3 + rh GM-CSF	% Inhibition
		Cpm*	% Inhibition	Cpm		
-	1500	0	3400	0	5000	0
Murabutide						
(1)	1400	7	2600	23	2100	58
(10)	100	93	600	82	1000	80
(50)	900	40	1700	50	1200	76
(100)	1500	0	2100	38	2000	60
Muramétide						
(1)	300	80	1000	70	1100	78
(10)	1200	20	1700	50	1300	74
(50)	150	90	500	85	1000	80
(100)	1000	33	1600	53	1350	73

* : coups par minute de 3 H-thymidine/culture

11
TABLE 2

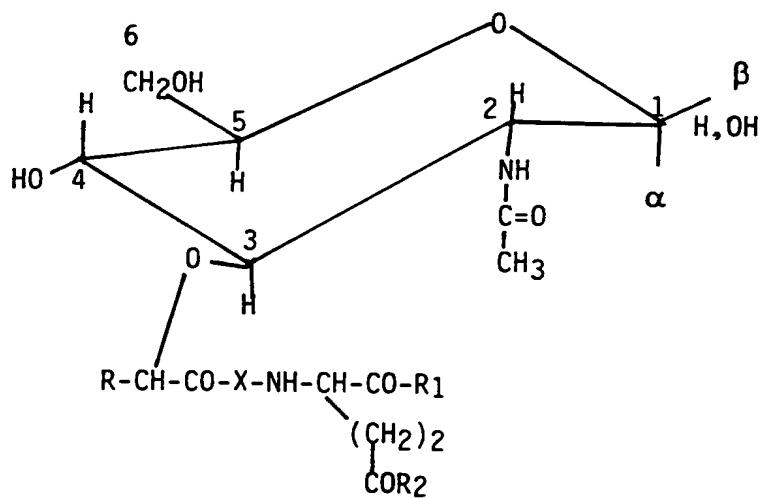
*Inhibition de la réplication du VIH dans des monocytes humains
par le Marabutide ou le Muramétide*

Molécule testée (μ g/ml)	Réplication du HIV dans des cultures de 7 jours de monocytes humains traitées au					
	JOUR -1*	JOUR 0	P24 (ng/ml)	% Inhibition	P24 (ng/ml)	% Inhibition
Marabutide						
(0)	755	0	755	0	755	0
(1)	355	53	480	36	105	86
(10)	0	100	0	100	0	100
(50)	0	100	0	100	0	100
(100)	70	91	0	100	0	100
Muramétide						
(0)	874	0	874	0	874	0
(1)	473	46	255	71	182	79
(10)	136	84	182	79	27	97
(50)	0	100	0	100	0	100
(100)	36	96	55	94	0	100

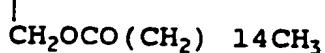
* : le jour du traitement indique le jour où les molécules ont été ajoutées au milieu de culture par rapport au jour de l'infection par le VIH qui est considéré comme jour 0.

REVENDICATIONS

1. Utilisation pour la constitution de médicaments inhibant la réplication de rétrovirus de l'immunodéficience acquise chez l'homme ou ceux de mammifères qu'ils sont susceptibles d'infecter, d'un muramylpeptide de formule



dans laquelle le groupe R est un hydrogène ou un groupe méthyle ; X est un résidu L-alanyle, L-thréonyle ou L-lysyle, et R1 est un groupe hydroxyle, amino, $\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{H}$ avec $x = 1, 2, 3$ ou 4 , R2 est, indépendamment de R1, un groupe hydroxyle, amino, $\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{H}$ avec $x = 1, 2, 3$ ou 4 , ou un groupe $\text{OCH}_2\text{-CHOCO}(\text{CH}_2)\text{ 14CH}_3$



étant entendu que, lorsque X est un résidu L-alanyle, l'un au moins de ces deux groupes R1 et R2 est toujours un groupe $\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{H}$ tel que précédemment défini, et que R2 ne peut pas être :

un groupe $\text{OCH}_2\text{-CHOCO}(\text{CH}_2)\text{ 14CH}_3$



2. Utilisation selon la revendication 1, d'un muramyl peptide de formule générale susindiquée, dans laquelle le groupe R est un hydrogène ou un groupe méthyle ; X est un résidu L-alanyle, ou L-thréonyle et R1 et R2 sont indépendamment l'un de l'autre, des groupes hydroxyle, amino, $O(CH_2)_x H$ avec $x = 1, 2, 3$ ou 4 , étant entendu que, lorsque X est un résidu L-alanyle, l'un au moins de ces deux groupes R1 et R2 est toujours un groupe $O(CH_2)_x H$ tel que précédemment défini.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, à la constitution de médicaments inhibant la réplication d'un VIH chez l'homme.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le muramylpeptide est apte à inhiber jusqu'à 100 % la réplication de rétrovirus dans des cultures primaires de monocytes de l'hôte.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le muramylpeptide est l'un de ceux entrant dans la formule de la revendication 1, dans laquelle

- le groupe R est un groupe méthyle, et
- le groupe R2 est un groupe NH_2

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que le muramylpeptide est le Muramétide.

7. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que le muramylpeptide est le Murabutide.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, en tant que réactif, pour

l'évaluation de l'efficacité de médicaments anti-rétroviraux, dans des essais *in vitro* ou *in vivo*.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la prévention ou le traitement du SIDA ou des syndromes qui lui sont associés, notamment le sarcome de Kaposi.

10. Utilisation selon la revendication 9, pour la constitution de médicaments contenant en sus du susdit muramylpeptide, une autre molécule participant à l'action anti-rétrovirale.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'autre molécule est une cytokine, tel qu'un interféron a, b ou g.

12. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'autre molécule est le GM-CSF.

13. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'autre molécule est un inhibiteur de protéase.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/01239

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 25, no. 1, WASHINGTON US, pages 87-90, LEFRANCIER P. ET AL 'Apyrogenic, Adjuvant-Active N-Acetylmuramyl-dipeptides' see the whole document ---	1-13
A	FR,A,2 692 148 (VACSYN FRANCE) 17 December 1993 see the whole document ---	1-13

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *'E' earlier document but published on or after the international filing date
- *'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 1996

Date of mailing of the international search report

24.01.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/01239

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	INT. J. IMMUNOTHER. (1993), 9(3), 143-50 , 1993 MASIHI, K. N. ET AL 'Effect of the synthetic immunomodulator adamantylamide dipeptide on replication of human immunodeficiency virus alone and in combination with azidothymidine' see the whole document ---	1-13
A	AIDS RES. HUM. RETROVIRUSES (1990), 6(10), 1157-61, 1990 LAZDINS, JANIS K. ET AL 'The lipophilic muramyl peptide MTP-PE is a potent inhibitor of HIV replication in macrophages' cited in the application see the whole document ---	1-13
A	CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY, vol. 90, 1992 pages 188-193, SCHRECK R. ET AL. 'Selection of a muramyl peptide based on its lack of activation of nuclear factor-kappaB as a potential adjuvant for AIDS vaccines' see the whole document ---	1-13
A	AIDS RES. HUM. RETROVIRUSES (1990), 6(3), 393-9 , 1990 MASIHI, K. NOEL ET AL 'Muramyl dipeptide inhibits replication of human immunodeficiency virus in vitro' cited in the application see the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/01239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2692148	17-12-93	NONE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 95/01239

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K38/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 25, no. 1, WASHINGTON US, pages 87-90, LEFRANCIER P. ET AL 'Apyrogenic, Adjuvant-Active N-Acetyl muramyl-dipeptides' voir le document en entier ---	1-13
A	FR,A,2 692 148 (VACSYN FRANCE) 17 Décembre 1993 voir le document en entier ---	1-13

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- 'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- 'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- '&' document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
8 Janvier 1996	24.01.96
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Europeen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Moreau, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No
PC1/FR 95/01239

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	INT. J. IMMUNOTHER. (1993), 9(3), 143-50 , 1993 MASIHI, K. N. ET AL 'Effect of the synthetic immunomodulator adamantylamide dipeptide on replication of human immunodeficiency virus alone and in combination with azidothymidine' voir le document en entier ---	1-13
A	AIDS RES. HUM. RETROVIRUSES (1990), 6(10), 1157-61, 1990 LAZDINS, JANIS K. ET AL 'The lipophilic muramyl peptide MTP-PE is a potent inhibitor of HIV replication in macrophages' cité dans la demande voir le document en entier ---	1-13
A	CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY, vol. 90, 1992 pages 188-193, SCHRECK R. ET AL. 'Selection of a muramyl peptide based on its lack of activation of nuclear factor-kappaB as a potential adjuvant for AIDS vaccines' voir le document en entier ---	1-13
A	AIDS RES. HUM. RETROVIRUSES (1990), 6(3), 393-9 , 1990 MASIHI, K. NOEL ET AL 'Muramyl dipeptide inhibits replication of human immunodeficiency virus in vitro' cité dans la demande voir le document en entier -----	1-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document Internationale No

PCT/FR 95/01239

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2692148	17-12-93	AUCUN	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION CONCERNANT LA TRANSMISSION DE DOCUMENTS

Date d'expédition (jour/mois/année) 10 avril 1997 (10.04.97)		Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL Destinataire:
Demande internationale no PCT/FR95/01239		United States Patent and Trademark Office (Box PCT) Crystal Plaza 2 Washington, DC 20231 ETATS-UNIS D'AMERIQUE en sa qualité d'office élu
Déposant VACSYN S.A. etc		Date du dépôt international 26 septembre 1995 (26.09.95)

Le Bureau international transmet ci-joint le nombre de copies indiqué ci-après des documents suivants:

copie de la traduction en langue anglaise du rapport d'examen préliminaire international (article 36.3a))

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35 Formulaire PCT/IB/310 (juillet 1992)	Fonctionnaire autorisé L. Panakal no de téléphone: (41-22) 730.91.11
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Washington D.C. 20231
United States of America

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour mois année)
03 mai 1996 (03.05.96)

Demande internationale no	Référence du dossier du déposant ou du mandataire
PCT/FR95/01239	B2622A - EG

Date du dépôt international (jour mois année)	Date de priorité (jour mois année)
26 septembre 1995 (26.09.95)	26 septembre 1994 (26.09.94)

Déposant
BAHR, Georges

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

22 avril 1996 (22.04.96)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection a été faite n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Jocelyne REY-MILLET
no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	no de téléphone: (41-22) 730.91.11

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 22 NOV 1996

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

WIPO

PCT

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire B2622A-EG	POUR SUITE A DONNER	Voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/ FR 95/ 01239	Date du dépôt international (jour/mois/année) 26/09/1995	Date de priorité (jour/mois/année) 26/09/1994
Classification internationale des brevets (CIB) ou classification nationale et CIB A61K38/14		
Déposant VACSYN S.A. et al.		

<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend <u>5</u> feilles, y comprise la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent _____ feilles.</p> <p>3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priorité</p> <p>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</p>

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 22/04/1996	Date d'achèvement du présent rapport 20. 11. 96
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office Européen des Brevets D-80298 Munich Tel. (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+ 49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé <i>Liliane Smétonkine</i> Liliane Smétonkine N° de Téléphone

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

I. Base du rapport

1. Le présent rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (Les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.):

de la demande internationale telle qu'initialement déposée.

[] de la description, pages _____, telles qu'initialement déposées,
pages _____, déposées avec la demande d'examen
préliminaire international,
pages _____, déposées sous couvert d'une lettre
du _____,
pages _____, déposées sous couvert d'une lettre
du _____,

[] des revendications, nos. _____, telles qu'initialement déposées,
nos. _____, telles que modifiées en vertu de
l'article 19,
nos. _____, déposées avec la demande d'examen
préliminaire international,
nos. _____, déposées sous couvert d'une lettre
du _____,
nos. _____, déposées sous couvert d'une lettre
du _____,

[] des dessins, feuilles/fig _____, telles qu'initialement déposées,
feuilles/fig _____, déposées avec la demande d'examen
préliminaire international,
feuilles/fig _____, déposées sous couvert d'une lettre
du _____,
feuilles/fig _____, déposées sous couvert d'une lettre
du _____,

2. Les modifications ont entraîné l'annulation

[] de la description, pages _____.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n°

PCT/FR95/01239

[] des revendications, nos. _____.

[] des dessins, feuilles/fig. _____.

3. [] Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé (règle 70.2.c)).

4. Observations complémentaires, le cas échéant:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n°

PCT/FR95/01239

V. Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. DECLARATION

Nouveauté	Revendications 11-13 _____	OUI
	Revendications 1-10 _____	NON
Activité inventive	Revendications _____	OUI
	Revendications 11-13 _____	NON
Possibilité d'application industrielle	Revendications 1-13 _____	OUI
	Revendications _____	NON

2. CITATIONS ET EXPLICATIONS**1. Nouveauté**

Clin. exp. Immunol. vol.90, 1992, pp.188-193 (2) - cf. page 188: sommaire, page 190 paragraphe 1 à page 191, colonne de gauche dernier paragraphe (2), décrit l'utilisation de muramylpeptide de la formule représentée dans la revendication 1 telles que le muramétide et le murabutide pour l'inhibition de rétrovirus de l'immunodéficience acquise chez l'homme ou ceux des mammifères, tel que le SIDA, qu'ils sont susceptibles d'infecter, par conséquent les revendications 1 à 9 ne sont pas nouvelles.

AIDS Research and Human Retroviruses, vol.6 (3), 1990, pp.393-399 (3) - cf. page 397 paragraphes 3 et 5 (dernier), décrit la prévention du SIDA et notamment le traitement du sarcome de Kaposi par le murabutide, seul ou avec d'autres antiviraux tel que le zidovudine, par conséquent les revendications 1 - 5, 7 - 10 ne sont pas nouvelles.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2. Activité inventive:

(3) - cf. les explications ci - dessus, décrit les combinaisons de muramylpeptides avec des anti - viraux, par conséquent les revendications 11-13 ne sont pas inventives.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRANSLATION
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference B2622A-EG	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR 95/01239	International filing date (day/month/year) 26/09/1995	Priority date (day/month/year) 26/09/1994
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K38/14		
Applicant VACSYN S.A. et al.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of the invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application 	

Date of submission of the demand 22/04/1996	Date of completion of this report 20.11.96
Name and mailing address of the IPEA/ EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/FR95/01239

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14* are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.

the international application as originally filed.

the description, pages _____ as originally filed.
pages _____ filed with the demand.
pages _____ filed with the letter of _____
pages _____ filed with the letter of _____

the claims, Nos. _____ as originally filed.
Nos. _____ as amended under Article 19.
Nos. _____ filed with the demand.
Nos. _____ filed with the letter of _____
Nos. _____ filed with the letter of _____

the drawings, sheets/fig _____ as originally filed.
sheets/fig _____ filed with the demand.
sheets/fig _____ filed with the letter of _____
sheets/fig _____ filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____
 the claims, Nos. _____
 the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/FR 93 01239

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Claims	11-13	YES
	Claims	1-10	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	11-13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

2 Citations and explanations

1. Novelty

Clin. exp. Immunol. Vol. 90, 1992, pp. 188-193 (2) - cf. page 188: summary, page 190 paragraph 1 to page 191, left column, last paragraph (2), describes the use of a muramyl peptide having the formula shown in claim 1, e.g. murametide and murabutide, for inhibiting acquired immune-deficiency retroviruses such as AIDS in humans or animals vulnerable to infection therewith. Therefore, claims 1 to 9 are not novel.

AIDS Research and Human Retroviruses, vol. 6 (3), 1990, pp. 393-399 (3) - cf. page 397, paragraphs 3 and 5 (last), describes the prevention of AIDS and particularly the treatment of Kaposi's sarcoma using murabutide alone or in combination with other antiviral agents such as zidovudine. Therefore, claims 1-5 and 7-10 are not novel.

2. Inventive step:

(3) - cf. The explanations above describe combinations of muramyl peptides and antiviral agents. Therefore, claims 11-13 are not inventive.

THIS PAGE BLANK (USPTO)